

POWERED BY Dialog

**Indazole derivs. for pharmaceutical derivs. - prep'd. by reaction of corresp. chloro deriv. and amine**

**Patent Assignee:** CHUGAI PHARM CO LTD

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 50116470	A	19750911				197601	B
JP 81040714	B	19810922				198142	

**Priority Applications (Number Kind Date):** JP 7424148 A ( 19740304)

**Abstract:**

JP 50116470 A

Indazole derivs. (I): (X = H, halo, lower alkyl; R1, R2 = H, lower alkyl, aryl, substd. aryl; R1NR2 may form a heterocyclic ring) were prep'd. by reaction of (II) (X' = halo) with amines HNR1R2. (I) had central nerve depressing, antidepressive, and anti-inflammatory activities (no data). In an example, 1.096 g. morpholine was added to 2 g. (II) (X = Cl, X' = Br) in CHCl3 with ice cooling and the mixt. allowed to stand 1 hr. at room temp. to ppt. 1.5 g. (I) (X = Cl, R1NR2 = morpholino).

Derwent World Patents Index

© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 1562028



(2,000円)

## 特許願

昭和49年3月4日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 発明の名称  
ユウドウカイ セイホウ  
インダゾール誘導体の製法2. 発明者  
東京都世田谷区松原2の2 大谷莊  
姓名 フジ ムラ カス オ  
藤 村 保 夫 (外5名)3. 特許出願人  
東京都北区浮間5の5  
姓名 (331)中外製薬株式会社  
(名称) ウニチヤク  
代表者 上野公夫4. 代理人  
東京都墨田区芝西久保住川町24番地 双葉ビル  
姓名 弁理士 (6404) 小林正雄  
〒106 電話 (591) 0914番5. 添付書類の目録  
(1) 男爵書  
(2) 請求書  
(3) 図面原本  
(4) 契約書

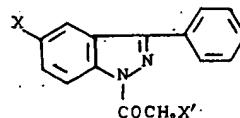
## 明細書

## 発明の名称

インダゾール誘導体の製法

## 特許請求の範囲

## 一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基、X'はハロゲン原子を示す)で表わされる化合物を一般式

(式中R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、アリル基又は置換されていてもよいアリール基を示し、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は連結して置換されていてよい異項環を形成してもよい)で表わされるアミンと反応させることを特徴とする、一般式

⑯ 日本国特許庁

## 公開特許公報

⑮ 特開昭 50-116470

⑯ 公開日 昭50.(1975) 9.11

⑰ 特願昭 49-24148

⑱ 出願日 昭49.(1974) 3.4

審査請求 未請求 (全5頁)

府内整理番号 7306 44

6855 44

7169 44

7138 44

⑯ 日本分類

16 E36

16 E431.1

16 E451.1

16 E462

⑮ Int.CI<sup>2</sup>

C07D231/56

C07D401/06

C07D413/06

C07D403/06

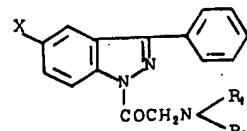
A61K 31/41

A61K 31/44

A61K 31/495

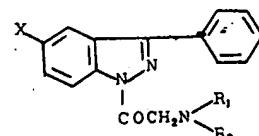
A61K 31/535

印紙面へづく

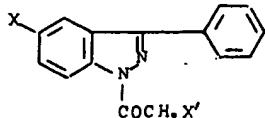
(式中X、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は前記の意味を有する)で表わされるインダゾール誘導体の製法。

## 発明の詳細な説明

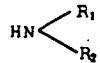
本発明は、一般式

(式中Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、アリル基又はアリール基を示し、<sup>置換されていてもよい/</sup><sub>置換されていてよい/</sub>アリール基を示し、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は連結して置換されていてよい/もよい/で異項環を形成してもよい)で表わされる新規なインダゾール誘導体の製法に関する。

本発明によれば、1の化合物は一般式



(式中 X は前記の意味を有し、X' はハロゲン原子を示す) で表わされる化合物に一般式



(式中 R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は前記の意味を有する) で表わされる化合物を反応させることにより製造される。

式 I 及び式 II の化合物において R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は同一でも異なつてもよく、また R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は連結して異項環を形成してもよい。異項環残基としては、たとえばモルホリノ基、ビペリジノ基、ビペラジノ基等があげられ、この異項環残基は水酸基、低級アルキル基、ハロゲンアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基等によつて置換されていてもよい。

本発明を実施するに際して式 I の化合物と式 II の化合物との反応は、適宜な有機溶媒たとえ

ばクロロホルム、ベンゼン等の中で行なわれる。反応は室温ないしそれ以上の温度に加温して通常 30 分ないし 12 時間、好ましくは 25~60°C の温度で進行なわれる。

式 I の化合物の使用量は、それ自身脱ハロゲン化剤としても作用させるために式 II の化合物に対して過剰モル量使用することが好ましい。また他の脱ハロゲン化剤たとえば当モル量又は過剰モル量の炭酸ナトリウムを用いてもよい。

#### 目的化合物

反応混合物より目的化合物(I)を単離、精製するには、たとえばカラムクロマトグラフィー、再結晶等が用いられる。目的化合物(I)は常法によりたとえば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩又は酢酸塩等の有機酸塩とすることもできる。

本発明により得られる式 I の化合物は新規化合物であつて、中枢抑制作用、抗うつ作用、抗炎症作用、循環器系作用等に優れた作用を有し、医薬品として有用である。

#### 実施例 1

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-ク

ロルインダゾール 2 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、氷冷下にモルホリン 1.096 g を滴下し、室温で 1 時間放置する。析出した結晶を沪取し、沪液を水洗し、芒硝で乾燥したのち濃縮すると、1-モルホリノアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 1.5 g が得られる。このものはアセトンから再結晶したのち 180~182°C の融点を示す。

元素分析値: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl として

計算値(%)	C 64.14	H 5.10	N 11.81
--------	---------	--------	---------

実測値(%) 64.19 5.04 11.86

実施例 2  
1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g とモルホリン 1.91 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 160~161°C の 1-モルホリノアセチル-3-フェニルインダゾール 3.0 g が得られる。

元素分析値: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> として

計算値(%)	C 71.01	H 5.96	N 13.08
--------	---------	--------	---------

実測値(%) 70.86 5.88 13.09

#### 実施例 3

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g とジエチルアミン 1.61 g を実施例 1 と同様に処理すると、1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点 204~206°C の 1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩 3.2 g が得られる。

元素分析値: C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl として

計算値(%)	C 66.37	H 6.45	N 12.22
--------	---------	--------	---------

実測値(%) 66.55 6.28 12.15

#### 実施例 4

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.49 g とジエチルアミン 1.61 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 99~101°C の 1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 1.9 g が得られる。

元素分析値:  $C_{10}H_{10}N_3OC_1$  として

	C	H	N
計算値(%)	6.676	5.90	12.29
実測値(%)	6.703	5.92	12.44

## 実施例 5

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-ク  
ロルインダゾール 3.49 g とビペリジン 1.87  
g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 162  
~ 164 °C の 1-ビペリジノアセチル-3-フェ  
ニル-5-クロルインダゾール 2.5 g が得ら  
れる。

元素分析値:  $C_{20}H_{20}N_3OC_1$  として

	C	H	N
計算値(%)	6.789	5.70	11.87
実測値(%)	6.753	5.62	11.69

## 実施例 6

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-メ  
チルインダゾール 3.29 g とビペリジン 1.87  
g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 122  
~ 124 °C の 1-ビペリジノアセチル-3-フェ  
ニル-5-メチルインダゾール 2.8 g が得ら  
れる。

元素分析値:  $C_{22}H_{20}N_3O$  として

	C	H	N
計算値(%)	7.740	5.61	12.31
実測値(%)	7.755	5.59	12.35

## 実施例 9

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾ  
ール 3.15 g とジアリルアミン 2.88 g を実施  
例 1 と同様に処理すると、1-ジアリルアミノ  
アセチル-3-フェニルインダゾールが油状物  
として得られる。このものをエーテル-塩酸で  
処理すると、融点 178 °C の 1-ジアリルアミ  
ノアセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩  
1.5 g が得られる。

元素分析値:  $C_{21}H_{20}N_3OC_1$  として

	C	H	N
計算値(%)	6.856	6.03	11.42
実測値(%)	6.827	6.02	11.36

## 実施例 10

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾ  
ール 6.30 g とアントラニル酸メチルエスティル  
6.65 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点  
190 ~ 192 °C の 1-(2-メトキシカルボ

元素分析値:  $C_{21}H_{20}N_3O$  として

	C	H	N
計算値(%)	7.565	6.95	12.60
実測値(%)	7.527	6.91	12.49

## 実施例 7

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-ク  
ロルインダゾール 3.49 g とアニリン 2.05 g  
を実施例 1 と同様に処理すると、融点 144 ~  
145 °C の 1-アニリノアセチル-3-フェニル-5-ク  
ロルインダゾール 3.0 g が得られる。

元素分析値:  $C_{21}H_{18}N_3OC_1$  として

	C	H	N
計算値(%)	6.971	4.46	11.61
実測値(%)	6.941	4.33	11.52

## 実施例 8

オーブロムアセチル-3-フェニル-5-メ  
チルインダゾール 3.29 g とアニリン 2.05 g  
を実施例 1 と同様に処理すると、融点 134 ~  
135 °C の 1-アニリノアセチル-3-フェニル-5-メ  
チルインダゾール 1.8 g が得られる。

ニルアニリノ)アセチル-3-フェニルイン  
ダゾール 1.3 g が得られる。

元素分析値:  $C_{22}H_{20}N_3O_2$  として

	C	H	N
計算値(%)	7.168	4.97	10.90
実測値(%)	7.170	4.84	10.71

## 実施例 11

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-ク  
ロルインダゾール 3.49 g をクロロホルム 5.0  
ml に溶解し、水 2.0 ml に炭酸ナトリウム 2 g  
溶解した溶液を加え、氷冷下に N-フェニルビペ  
ラジン 1.95 g を滴下し、室温で 30 分間攪拌  
する。有機層を分取し、水洗し、芒硝で乾燥し  
たのち残渣をカラムクロマトグラフィーで処理  
すると、1-(N-フェニルビペラジノ)アセ  
チル-3-フェニル-5-クロルインダゾー  
ル 3.3 g が得られる。このものはアセトンから  
再結晶したのち 176 ~ 178 °C の融点を示す。

元素分析値:  $C_{23}H_{22}N_3OC_1$  として

	C	H	N
計算値(%)	6.968	5.88	12.00
実測値(%)	6.994	5.87	12.97

## 実施例 1.2

1-ブロムアセチル-3-フエニルインダゾール 3.15 g と N-(4-クロルベンジル)-ビペラジン 2.52 g を実施例 1.1 と同様に処理すると、1-[N-(4'-クロルベンジル)-ビペラジノ]-アセチル-3-フエニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点 234°C (分解) の 1-[N-(4'-クロルベンジル)-ビペラジノ]-アセチル-3-フエニルインダゾール塩酸塩 1.5 g が得られる。

元素分析値:  $C_{19}H_{21}N_3OCl \cdot 2H_2O$  として  
 $\begin{array}{ccc} C & H & N \\ \text{計算値}(\%) & 56.38 & 5.64 \\ \text{実測値}(\%) & 56.61 & 5.24 \end{array}$   
 $\begin{array}{c} 10.11 \\ 1.005 \end{array}$

## 実施例 1.3

1-ブロムアセチル-3-フエニルインダゾール 3.15 g と N-プロビルビペラジン 1.54 g を実施例 1.1 と同様に処理すると、融点 101 ~ 103°C の 1-(N-プロビルビペラジノ)-アセチル-3-フエニルインダゾール 1.8 g が得られる。

~224°C の 1-[4'-(4'-クロルフェニル)-4'-ヒドロキシビペリジノ]-アセチル-3-フエニル-5-クロルインダゾール 0.9 g が得られる。

元素分析値:  $C_{20}H_{23}N_3O_2Cl_2$  として  
 $\begin{array}{ccc} C & H & N \\ \text{計算値}(\%) & 65.01 & 4.82 \\ \text{実測値}(\%) & 65.39 & 4.79 \end{array}$   
 $\begin{array}{c} 8.75 \\ 8.68 \end{array}$

## 実施例 1.6

1-ブロムアセチル-3-フエニル-5-クロルインダゾール 5.24 g と N-(4-ニトロベンジル)-ビペラジン 3.98 g を実施例 1.1 と同様に処理すると、融点 154 ~ 156°C の 1-[N-(4-ニトロベンジル)-ビペラジノ]-アセチル-3-フエニル-5-クロルインダゾール 5.9 g が得られる。

元素分析値:  $C_{20}H_{21}N_3O_2Cl$  として  
 $\begin{array}{ccc} C & H & N \\ \text{計算値}(\%) & 63.74 & 4.94 \\ \text{実測値}(\%) & 63.58 & 4.79 \end{array}$   
 $\begin{array}{c} 14.29 \\ 13.99 \end{array}$

## 実施例 1.7

1-ブロムアセチル-3-フエニル-5-クロ

元素分析値:  $C_{19}H_{20}N_3O$  として  
 $\begin{array}{ccc} C & H & N \\ \text{計算値}(\%) & 72.90 & 7.23 \\ \text{実測値}(\%) & 72.87 & 7.23 \end{array}$   
 $\begin{array}{c} 15.46 \\ 15.54 \end{array}$

## 実施例 1.4

1-ブロムアセチル-3-フエニル-5-クロルインダゾール 3.49 g と N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビペラジン 2.76 g を実施例 1.1 と同様に処理すると、融点 174 ~ 175°C の 1-[N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビペラジノ]-アセチル-3-フエニル-5-クロルインダゾール 3.0 g が得られる。

元素分析値:  $C_{20}H_{21}N_3OClF_3$  として  
 $\begin{array}{ccc} C & H & N \\ \text{計算値}(\%) & 62.59 & 4.45 \\ \text{実測値}(\%) & 62.50 & 4.36 \end{array}$   
 $\begin{array}{c} 11.23 \\ 11.20 \end{array}$

## 実施例 1.5

1-ブロムアセチル-3-フエニル-5-クロルインダゾール 1.37 g と 4-(4-クロルフェニル)-4-ヒドロキシビペリジン 1.0 g を実施例 1.1 と同様に処理すると、融点 222

ロルインダゾール 3.49 g をクロロホルム 50 ml に溶解し、4-クロルアニリン 2.81 g を加え 10 時間加熱煮流す。析出した結晶を剖去し、浴液を水洗し、芒硝で乾燥したのち残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、融点 168 ~ 170°C の 1-(3-クロルアニリノ)-アセチル-3-フエニル-5-クロルインダゾール 0.8 g が得られる。

元素分析値:  $C_{21}H_{19}N_3O_2Cl_2$  として  
 $\begin{array}{ccc} C & H & N \\ \text{計算値}(\%) & 63.65 & 3.82 \\ \text{実測値}(\%) & 63.64 & 3.69 \end{array}$   
 $\begin{array}{c} 10.60 \\ 10.57 \end{array}$

## 実施例 1.8

1-ブロムアセチル-3-フエニル-5-クロルインダゾール 3.49 g と 3-メトキシアニリン 2.71 g を実施例 1.7 と同様に処理すると、融点 151 ~ 152°C の 1-(3-メトキシアニリノ)-アセチル-3-フエニル-5-クロルインダゾール 2.8 g が得られる。

元素分析値:  $C_{21}H_{19}N_3O_2Cl$  として  
 $\begin{array}{ccc} C & H & N \\ \text{計算値}(\%) & 67.43 & 4.63 \\ \text{実測値}(\%) & 67.12 & 4.45 \end{array}$   
 $\begin{array}{c} 10.72 \\ 10.52 \end{array}$

出願人 中外製薬株式会社  
代理人 弁理士 小林正雄

## 6. 前記以外の発明者

アゲオ シオオアザコシキ +  
住所 埼玉県上尾市大字小教谷845の1  
ムシアグオダイ ダンテ  
西上尾ガ1団地1-20-406  
ナガ / ヒロ ニキ  
氏名 永野洋幸

ヒガシカクルメシオナミサワ  
住所 東京都東葛久留米市南沢5の11の12  
シン ドウ ミノル  
氏名 新藤実

カラゴエ シオオアザカミアザシツイント  
住所 埼玉県川越市大字今福728の28  
カキ モト モリ オ  
氏名 柿本守夫

シラコバト 団地6-202  
イワ サキ ツネ オ  
氏名 岩崎庸男

ホウヤ シホンチウ  
住所 東京都保谷市本町5の2の16  
イケ ダ ユク ゴ  
氏名 池田勇五

府内整理番号

⑤2日本分類

⑤1 Int.CI<sup>2</sup>

(C07D401/06  
C07D231/56  
C07D295/14)  
(C07D413/06  
C07D231/56  
C07D295/14)  
(C07D403/06  
C07D231/56  
C07D295/14)